



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
ESTRATEGIAS ACTUALES Y PERSPECTIVAS
FUTURAS EN LA TERAPIA DE LA DIBETES TIPO 2

Autor: Celia Pérez García

D.N.I.: 51128543A

Tutor: Óscar Escribano

Convocatoria: Junio 2016

Resumen

La diabetes es una enfermedad crónica provocada por la incapacidad del páncreas para la producción de insulina en la cantidad adecuada o la utilización eficaz de la insulina que produce. Las circunstancias y preferencias personales condicionan asimismo la eficacia y seguridad real de los fármacos empleados.

En los últimos años han aumentado las opciones terapéuticas, sin embargo su eficacia sigue siendo limitada. Es deseable seguir avanzando para conseguir tratamientos farmacológicos que ofrezcan soluciones nuevas que eviten los efectos secundarios de los fármacos comercializados y que se adapten a las circunstancias individuales del paciente.

En este trabajo se revisan los tratamientos farmacoterapéuticos comercializados en la actualidad y los nuevos fármacos que acaban de salir al mercado o que se encuentran en fase de desarrollo, así como se mencionan de forma somera, cuáles son las estrategias de investigación en las que se está trabajando para el desarrollo de nuevos fármacos con menos efectos secundarios.

Introducción:

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una compleja alteración metabólica caracterizada por una combinación de resistencia a la insulina y/o alteración en la secreción de la misma. Ambos mecanismos tienen una base genética múltiple (asociación de diferentes polimorfismos), y un componente ambiental (obesidad abdominal, sedentarismo, etc.). Asimismo, participan en el desarrollo de la diabetes, diversas alteraciones hormonales, como la reducción de hormonas con acción incretina (hormonas que se producen en el intestino en respuesta a la ingesta de alimentos, con efectos como secreción de insulina) y el aumento de la secreción de glucagón ¹.

Estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que el número de personas con diabetes en el mundo se ha incrementado como resultado del cambio del estilo de vida, estimando que para el 2030 habrá 366 millones enfermos de diabetes. Por este motivo, la diabetes se considera un problema de

salud pública cuyo impacto en términos económicos, sociales y en la calidad de vida, la convierte en una prioridad en la búsqueda de nuevos tratamientos.²

El tipo de DM más frecuente es la DM tipo 2 (DM2), que podría corresponder a un 90% de los casos de DM.

Dado que la diabetes tiene un periodo de latencia largo con una fase preclínica que puede pasar desapercibida, la posibilidad de que los pacientes sean detectados de forma tardía es alta, siendo evidente, que dentro de este diagnóstico se incluyen fenotipos con una base genética, fisiopatología y comportamiento clínicos muy diferentes.

En resumen, las características individuales influyen enormemente en la potencial eficacia y seguridad de cada opción terapéutica.

En las últimas décadas el tratamiento farmacológico de la DM ha incorporado nuevas opciones, tanto como modificaciones de clases terapéuticas ya conocidas (nuevas insulinas, sulfonilureas. . .) como por la aparición de familias de fármacos con mecanismos de acción nuevos.³

BASE BIOQUIMICA DE LA DIABETES

En la digestión, los carbohidratos que provienen de la dieta son transformados en glúcidos de seis átomos de carbono mediante procesos mecánicos y químicos. Los procesos químicos corresponden a reacciones de hidrólisis catalizados por amilasas (tanto salival como pancreática).

La elevación de la glucemia, después de la digestión de alimentos ricos en carbohidratos, estimula la secreción de insulina en el páncreas, que al unirse a su receptores en las células activa la cascada de señalizaciones, que permite la entrada de glucosa a estas células, normalizando sus niveles en sangre. Pero sólo actúa en este sentido sobre los receptores GLUT 4 situados: en el tejido adiposo (adipocitos), el músculo (fibras musculares) y el corazón (fibras cardíacas).

Dado que la glucosa es una sustancia poco polar, puede difundir libremente por las membranas de las células, sin embargo, todas las células tienen transportadores específicos de glucosa para acelerar su tránsito a través de sus membranas, pero el único transportador dependiente de insulina está sólo en las células que presentan GLUT4.

En el individuo no diabético, la glucosa es utilizada para la síntesis y acumulación de glucógeno hepático y muscular mediante la glucogénesis, gracias a la enzima

glucógeno sintetasa, que a su vez es regulada por la insulina. También la glucosa puede ser utilizada para su degradación en la glucólisis con la liberación de ATP.

Cuando los niveles de glucosa disminuyen a nivel plasmático, el glucógeno es utilizado para la síntesis hepática de glucosa, la cual es liberada a la circulación para restablecer la glucemia. Este proceso se denomina glucogenolisis y es activado por la hormona glucagón, secretada por las células alfa del páncreas.

En los estados de ayuno temprano la glucosa proveniente de la glucogenolisis hepática ingresa en las células que la requieren como fuente primaria de energía. Un ejemplo de estas células son los eritrocitos, la glucosa entra a través del transportador GLUT-1 y es utilizada para la síntesis de ATP mediante la glucólisis, en este proceso se genera lactato y NAD⁺. El lactato es liberado a la circulación sanguínea e ingresa a los hepatocitos donde puede ser transformado nuevamente en glucosa por medio de gluconeogénesis. Esta glucosa puede ser almacenada en forma de glucógeno, utilizada en la síntesis de aminoácidos o para la síntesis de lípidos por medio de la lipogénesis.

Diabetes tipo 2

En este tipo de diabetes, el paciente puede sintetizar la insulina en forma normal, sin embargo no puede utilizarla para la regulación del metabolismo de la glucosa, aminoácidos y lípidos. Esta situación puede ser consecuencia de: defectos en la estructura de la insulina, disminución en el número de receptores de la insulina y/o en su afinidad por la hormona, producción insuficiente de insulina por las células beta que pueda superar la resistencia.

La resistencia a la insulina es muy común en individuos obesos (se ha demostrado que el número de receptores de insulina está disminuido).

Por otra parte, el aumento de la grasa visceral se ha relacionado con el aumento de la producción de la resistina y de citoquinas pro-inflamatorias como el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF - α) que pueden bloquear la cascada de señalización de la insulina, disminuyendo el número de transportadores de la glucosa GLUT.

La respuesta del organismo frente a estos eventos es **aumentar la secreción de la insulina**, es por esto que estos pacientes suelen presentar hiperinsulinemia.

En los individuos con DM2, la glucosa proveniente de la glucogenolisis hepática no puede ser utilizada por las células musculares y adiposas .

El metabolismo hepático favorece la síntesis de lípidos a partir del glicerol y de los ácidos grasos que provienen de la dieta y/o de las reservas del tejido adiposo, lo que favorece el desarrollo de un hígado graso. ⁴

Los triglicéridos, que son liberados a la sangre en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), se van acumulando lo que favorece la hipertrigliceridemia.

PRINCIPALES COMPLICACIONES

Las personas con diabetes tienen un mayor riesgo de desarrollar una serie de problemas de salud que las personas sin diabetes. Sistemáticamente los niveles altos de glucosa en sangre pueden conducir a enfermedades graves que afectan al corazón y los vasos sanguíneos, ojos, riñones, nervios y mayor riesgo de infecciones.⁵

Las complicaciones de la diabetes pueden prevenirse o retrasarse si se mantiene la glucosa en sangre, la presión sanguínea y los niveles de colesterol lo más cerca posible de lo normal.⁶

COMPLICACIONES CRÓNICAS:

- MACROANGIOPATIA

La macroangiopatía es la patología de los vasos de mediano y gran calibre (su principal causa es la arteriosclerosis). La DM es un factor de riesgo independiente para la arteriosclerosis, que junto a la acumulación de otros factores de riesgo que se observan en el diabético explica que la macroangiopatía sea la principal causa de muerte en estos pacientes. ⁷

- MICROVASCULARES (*daño en endotelio o músculo liso microvascular que genera hipoxia o daño en el tejido*)

Nefropatía diabética : la diabetes puede dañar el sistema renal al aumentar la filtración glomerular debido al elevado nivel de glucosa en sangre. Las condiciones de hiperinsulinemia e hiperglucemia aumentan la reabsorción tubular de sodio, lo que produce la expansión del volumen extracelular que causa un aumento de la tasa de filtración glomerular.

- Los AGE (Advanced Glycosylation End Product son productos finales glicosilados , que se generan en la cascada de reacciones enzimáticas del

metabolismo de la glucosa, cuando las concentraciones de esta son elevadas, o hay un fallo en el mecanismo de detoxificación) resultantes de la hiperglucemia, inducen un aumento de la permeabilidad vascular y por tanto de la hiperfiltración.

- El depósito de proteínas glicosiladas contribuye al engrosamiento de la membrana basal y a los cambios en la permeabilidad glomerular generando glomérulo esclerosis.
- El aumento del sorbitol (generado en hiperglucemia por la vía de conversión de glucosa de los tejidos que no requieren insulina) generado por la acción de la enzima aldosa reductasa aumenta la presión osmótica intracelular, y daña los tejidos por edema celular.⁸

Retinopatía diabética: la diabetes daña a los pequeños vasos sanguíneos de la retina, que es el tejido sensible a la luz situado en la parte posterior del ojo, estos pueden hincharse e incluso dejar escapar fluidos. El papel de la hiperglucemia a través de la vía de la Aldosa Reductasa (AR) o vías de los polioles cataliza el paso de glucosa a sorbitol. Las consecuencias directas de la activación de la vía de la AR son el aumento del sorbitol, este origina un efecto osmótico lesivo debido a su capacidad limitada para difundir a través de las membranas.⁹

Neuropatía diabética: La presencia de niveles inadecuados de glucosa en sangre pueden alterar las fibras nerviosas de cualquier localización, dando lugar a un grupo de trastornos que presentan características específicas según los nervios afectados y se denominan en conjunto neuropatías diabéticas. Aunque no son completamente conocidos los mecanismos por los que se produce, se sabe que la estructura de la fibra nerviosa se modifica por el cúmulo de sustancias derivadas del metabolismo de la glucosa, lo que condiciona pérdida del recubrimiento normal de las fibras nerviosas: la mielina.¹⁰

Pie diabético: generalmente se producen cuando hay daño a los nervios, que resulta en la pérdida de sensación en los pies. La mala circulación y cambios en la forma de los pies o dedos también pueden causar problemas.¹¹

COMPLICACIONES AGUDAS:

Hipoglucemia: la hipoglucemia es una condición clínica caracterizada por niveles bajos de glucosa en la sangre, usualmente menos de 70 mg/dl.

Enfermedad intercurrente febril: aumento del catabolismo y resistencia insulínica transitoria.

Cetoacidosis: acumulación de cetonas producidas por las células que no están recibiendo la glucosa que necesitan como fuente de energía, el cuerpo comienza a quemar grasa para tener energía produciendo estas cetonas, que envenenan el cuerpo del diabético.¹²

Objetivo:

Conocer los tratamientos actuales para el tratamiento de la diabetes 2, y acercarnos a los tratamientos futuros que se encuentran en fase de investigación.

Metodología

Revisión bibliográfica en diferentes fuentes, de los tratamientos y estrategias comercializados y en investigación, para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Resultados y discusión:

El tratamiento de la DM2 es muy complejo, como lo es su fisiopatología, esto es debido a que conocemos sólo parcialmente los mecanismos bioquímicos que generan la enfermedad.

También es complejo el tratamiento de todas las complicaciones que se producen derivadas de la diabetes, y que son la principal causa de muerte por esta enfermedad.

Los objetivos del tratamiento actual de la DM2 consisten en aliviar los síntomas, prevenir las complicaciones agudas y crónicas, mejorar la calidad de vida y prevenir la muerte prematura asociada a la enfermedad.¹³

TRATAMIENTO ACTUAL:

FÁRMACOS QUE ACTUAN A NIVEL DEL INTESTINO:

1. Inhibidores de alfa glucosidasa: (Acarbosa) Actúan inhibiendo las alfa-glucosidasas intestinales (maltasas, sacarasas, dextrinasas, glucoamilasas) situadas

en las vellosidades intestinales, (enzimas que actúan en el desdoblamiento de la sacarosa, maltosa y otros oligosacáridos en monosacáridos).

El resultado es un alargamiento en la digestión de los hidratos de carbono con reducción de los picos glucémicos postprandiales.

Su efecto hipoglucemiante es poco potente, y los efectos secundarios por intolerancia digestiva son frecuentes, tales como flatulencias y diarreas.

2. Análogos de amilina: (Pramlintida ®) La amilina es también llamada polipéptido amiloide del islote. Se almacena y se secreta junto con la insulina en las células beta pancreáticas.

Su liberación es estimulada por la ingestión de alimentos, glucagón, GLP-1 y agonistas colinérgicos. Sus acciones son similares a las del GLP-1, con la diferencia que no potencia la secreción de insulina.¹⁴

Tiene ciertos efectos colaterales (tales como náuseas, vómitos e hipoglucemia)

3. Secuestrador de bilis: (Colesevelam®) Actúa secuestrando los ácidos biliares, y como consecuencia reduce los niveles plasmáticos de glucosa.

Colesevelam junto a los agentes antidiabéticos mostró efectos significativos sobre el control glucémico. Sin embargo, hay un número limitado de estudios con diferentes combinaciones colesevelam + agente antidiabético. Se necesita más información sobre riesgo beneficio del tratamiento para evaluar efectos a largo plazo.¹⁴

FÁRMACOS QUE ACTÚAN A NIVEL CEREBRAL:

1. Bromocriptina: adyuvante en el tratamiento de obesidad e hiperinsulinemia en pacientes con DM2, ya tratados con sulfonilureas, consigue disminuir la lipólisis, los ácidos grasos libres y de esta forma mejorar la resistencia a insulina. Producen una reducción de peso significativa.¹⁵

2. Glp-1: (Exenatide ®) el GLP-1 es uno de los péptidos intestinales que potencian la secreción de insulina en respuesta a la ingesta (propiedad conocida como incretina). Es liberado en las células «L» del intestino delgado distal y del colon específicamente cuando la glucemia es elevada, y su vida media es muy corta (< 2 min), debido a que es rápidamente inactivada por la enzima proteolítica DPP-IV3.

ACCIONES DE GLP-1:

- Páncreas: aumento de secreción de insulina postprandial e inhibición de secreción de glucagón. Prevención de apoptosis células beta pancreáticas.
- Estómago: disminución del vaciamiento gástrico.
- Cerebro: disminución del apetito.
- Fármacos comercializados: resisten a la inactivación de la enzima DPP-IV simulando los efectos de la incretina (con receptores situados en distintas partes del cuerpo) durante más tiempo ¹⁶

3. DPP4: (sitagliptina®, vildagliptina®) Fármacos que inhiben la actividad de esta enzima. Para aprovechar las propiedades antidiabéticas del GLP-1 es evitar que sea inactivada tan rápidamente por la DPP-IV. Los inhibidores de la DPP-IV no tienen mayores efectos en el retraso del vaciamiento gástrico, ni en la disminución del peso.

FÁRMACOS QUE ACTUAN A NIVEL DE PÁNCREAS:

1.Sulfonilureas: tienen un efecto hipoglucemiante agudo por estímulo de la secreción de insulina a nivel de la célula beta pancreática. Su acción se inicia tras unión a un receptor específico, provoca el bloqueo de los canales de salida de potasio ATP-dependientes. Esto lleva a una disminución del flujo de potasio y despolarización de la membrana celular, lo que incrementa el flujo de calcio al interior de la célula provocando la secreción de insulina.¹⁶

Pueden producir hipoglucemias graves y aumento de peso. También aumentan la incidencia de hipoglucemia cuando se utilizan en combinación con otros hipoglucemiantes.

2.Meglinidas: actúan estimulando la secreción de insulina, por inhibición de los canales de potasio dependientes de ATP de las células beta pancreática.

El efecto adverso más importante es la hipoglucemia.

FÁRMACOS QUE ACTÚAN A NIVEL DE HÍGADO:

1.Metformina: aumenta la sensibilidad a la insulina en tejido hepático por disminución de la glucogenolisis y gluconeogénesis. También aumenta la sensibilidad a la insulina en tejido periférico (principalmente en músculo).

FÁRMACOS QUE ACTÚAN A NIVEL DE TEJIDO ADIPOSO:

1. Tiazolidinadionas: (peroxisomeproliferator-activated receptor gamma). Producen activación del receptor PPAR-gamma reduciendo con ello la resistencia a la insulina, fundamentalmente a nivel de tejidos periféricos (tejido graso y muscular), aunque también tienen un cierto efecto a nivel del tejido hepático (inhibición gluconeogénesis hepática). Sus efectos no están del todo definidos pero se cree que aumentan el número de adipocitos activos y sensibles a insulina, aumentan por tanto la captación de glucosa por estos adipocitos y por el músculo esquelético, disminuyen la salida hepática de glucosa y mejoran la función beta pancreática.

Pueden producir edemas, por lo que están contraindicadas en insuficiencia cardiaca, y aumento de peso, evitable con tratamiento dietético. En mujeres post-menopáusicas se han descrito fracturas distales.¹⁷

NUEVOS TRATAMIENTOS

Sabemos que los procedimientos actualmente disponibles no son ideales debido a la gran cantidad de **efectos secundarios** que presentan, pueden ser mejorables y deben ser mejorados. Los fármacos actualmente disponibles no curan, y tampoco consiguen impedir la progresión de la DM2 hacia la necesidad de tratamiento sustitutivo insulínico, ni preservar la función beta residual.

Asimismo, la mayor parte, o prácticamente todos los tratamientos actualmente disponibles, suelen conllevar inconvenientes de algún tipo como hipoglucemia, ganancia de peso y, una insuficiente protección cardiovascular adicional, por eso es necesario que hablemos de los nuevos fármacos que han salido al mercado como consecuencia de la falta de eficacia de los tratamientos convencionales y sus dianas.

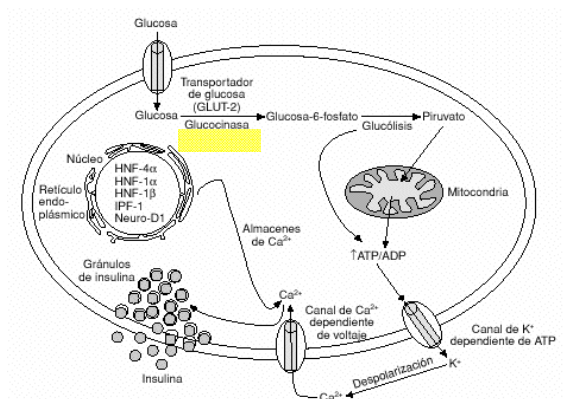
Activadores de glucocinasa:

La enzima Glucocinasa (GK) es responsable de iniciar el catabolismo de la glucosa en el cuerpo humano, si la enzima funciona con normalidad, contribuye a mantener la concentración de glucosa en el organismo regulando la secreción de insulina en el páncreas y la eliminación de glucosa en el hígado.

La GK se expresa en células productoras de insulina (células beta pancreáticas), células productoras de glucagón, hepatocitos, enterocitos e hipotálamo.

Mutaciones en el gen que codifica la enzima GK pueden dar lugar a la creación de una proteína con características cinéticas y funcionales alteradas que afectará al adecuado mantenimiento de la homeostasis de la glucosa e implicará la aparición de diferentes cuadros patológicos.

La GK estimula la secreción de insulina por las células beta pancreáticas, ya que aumenta la producción de ATP cerrando los canales de potasio-ATP e induce la secreción de insulina



Los fármacos activadores de la GK han sido desarrollados en estos últimos 15 años. Su mecanismo de acción consiste en incrementar la actividad enzimática al acoplarse a la zona alostérica de la enzima, esta está presente sólo en la forma activa de la molécula.

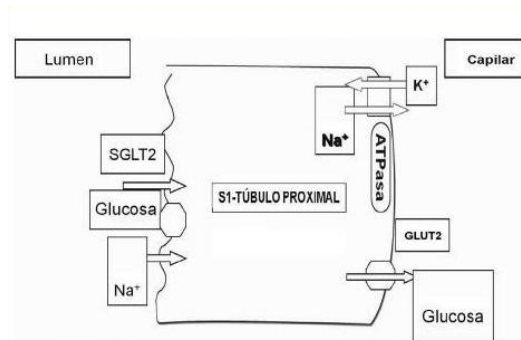
De alguna forma, los compuestos desarrollados hasta el momento conducen a cambios estructurales de la enzima similares a los de las mutaciones activadoras.

Inconvenientes: están asociados a un aumento de triglicéridos por mecanismos hepáticos e incremento del riesgo de hipoglucemia (se están investigando nuevas moléculas para mitigarlos) ^{15,18}

Inhibidor del cotransportador renal sodio/glucosa:

Estos inhibidores están dirigidos para bloquear la actividad de los receptores SGLT2 localizados en la parte inicial del túbulo proximal, estos receptores son responsables del 90% de la reabsorción de la glucosa filtrada.

La inhibición de estos receptores permite la eliminación del exceso de glucosa por orina, disminuyendo así la glucosa, el peso corporal y la presión sanguínea.



En estudios de fase III hubo una reducción moderada de la HbA1c de 0,5-0'9% y una pérdida de peso de 0,5-3kg, dependiendo del sujeto.

Puede ser utilizada sola o en combinación con otros hipoglucemiantes, incluyendo la insulina ya que actúa de forma independiente a esta.

La ventaja que presentan estos fármacos es que aumentan la pérdida de peso gracias a la eliminación de glucosa.

Inconvenientes: precaución con los pacientes que tengan insuficiencia renal o hepática. ^{15,18}

Estos fármacos se encuentran en este momento comercializados y siguen algunas de sus moléculas en fase de desarrollo (DAPAGLIFLOZINA inhibidor de canales SGLT comercializado por Astrazeneca, última notificación de la AEMPS sobre reacciones adversas de este medicamento publicado el 15 de junio de 2015: riesgo de cetoacidosis diabética)

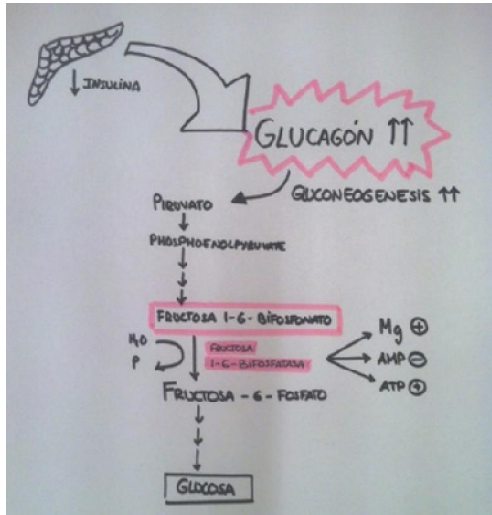
Inhibición de la gluconeogénesis: inhibidores de la fructosa- 1,6-bifosfatasa

En la DM2, debido al aumento del glucagón se produce una situación de generación de glucosa hepática excesiva por sobreactivación de la vía de la gluconeogénesis, que junto a la disminución de la captación y metabolización de glucosa por parte del músculo, grasa e hígado va a desembocar en una hiperglucemia crónica.

Para intentar limitar la hiperglucemia se ha probado a inhibir parte de la gluconeogénesis inhibiendo enzimas de esta vía.

Con esta estrategia de inhibe la fructosa 1,6 bifosfatasa, enzima que regula la vía gluconeogénica en los últimos pasos, regulada tanto por la fructosa 2,6 bifosfatasa como por el AMP.

Se ha encontrado un compuesto MB07803 (en fase de investigación) que se sitúa en el punto de unión de la enzima con los sustratos, inhibiéndola.



Inconvenientes: la contraindicación de esta molécula por ahora, se encuentra en la dosis, ya que a dosis elevadas causa náuseas con frecuencia. ¹⁸

TRATAMIENTOS DE DIABETES Y OBESIDAD

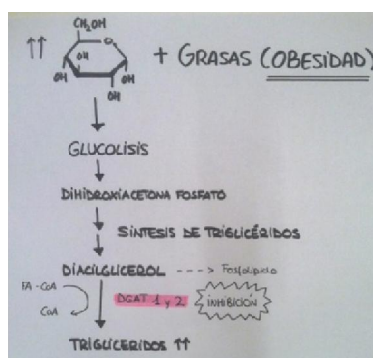
La mayoría de los pacientes con DM2 son obesos y la epidemia de obesidad en todo el mundo explica el progresivo aumento de la incidencia y prevalencia de DM2. La búsqueda de tratamientos eficaces a largo plazo, y es una de las razones que justifican el estudio para el conocimiento preciso de los factores fisiopatológicos implicados en esa relación.

En cuanto a la opción farmacológica, el fármaco ideal para tratar la obesidad tendría que conseguir una pérdida de peso mantenida a largo plazo, mejorando los factores de riesgo, con buena tolerancia y efectos secundarios mínimos.

Estos son algunos de los fármacos en investigación que pretenden tanto tratar la diabetes como tratar la obesidad asociada.

Inhibidores de la diacilglicerol-aciltransferasa:

Una interesante diana para la diabetes que a su vez cursa con obesidad es la acetil-CoA diacilglicerol-aciltransferasa-1 (DGAT-1). Tanto la DGAT-1 como la DGAT-2 catalizan el paso final en la síntesis de triglicéridos. El efecto de la deficiencia de DGAT-1 en el metabolismo energético y de la glucosa en modelos de experimentación de laboratorio evidencia que los **inhibidores de DGAT-1** pueden resultar útiles en el tratamiento de esta patología. Los animales tratados con



dichos compuestos presentan **pérdida ponderal de grasa corporal e incremento del consumo energético**, sin cambio en los valores de glucemia pero con reducción de la insulinemia, indicativo de una mejoría de la sensibilidad a la insulina. Los animales deficitarios en DGAT-1 muestran un menor contenido de grasa hepática y una mayor eficiencia en el metabolismo de los triglicéridos. Actualmente existen estudios clínicos con LCQ-908 que corroboran los datos experimentales. ¹⁸

Agonistas de receptores de ácidos grasos:

Las células beta pancreáticas presentan muchos receptores acoplados a proteínas G, un gran porcentaje de estos son activados por ácidos grasos, mejorando así la secreción de insulina, por ejemplo el receptor GPR40 (los agonistas de este receptor aumentan la secreción de insulina al aumentar la concentración de calcio citosólico) y GPR119 (los agonistas de este receptor activan la adenilatociclasa, aumentando el AMP potenciador de la secreción de insulina inducida por nutrientes de una manera similar a péptido similar al glucagón – 1) ^{18,24}

Agonistas duales del péptido similar al glucagón tipo 1/glucagón:

La oxintomodulina es un ejemplo de coagonista del receptor de GLP-1 que se genera junto con el GLP-1 durante el procesamiento del preproglucagón en las células L del tubo digestivo distal.

Tiene actividad agonista GLP-1 y glucagón, este último tiene actividad lipolítica, sin embargo tiene efectos perjudiciales sobre el metabolismo de la glucosa, sobre todo en situación prandial.

La administración de oxintomodulina produce una pérdida de peso superior a las que se pueda obtener en las máximas tolerables de análogos del GLP-1. Recientemente se ha formulado un compuesto que por pegilación del péptido le confiere mayor estabilidad y por tanto duración. En modelos de laboratorio, a animales de experimentación se le asocia una pérdida de peso del 26% y masa adiposa del 42% asociadas a una disminución de la ingesta.

También se están investigando secretagogos de GLP-1 que a su vez promueva la secreción de oxintomodulina. ¹⁵

TRATAMIENTOS FUTUROS:

Esta cantidad de efectos secundarios, y la necesidad de buscar cada vez un más un tratamiento individualizado que minimice los efectos colaterales del fármacos hace que la diabetes sea una enfermedad en constante investigación, para intentar paliar los síntomas o evitar complicaciones de la enfermedad. Estos son algunos de los fármacos y tratamientos que se encuentran ahora en estudio y que en un futuro podrían reemplazar a los fármacos actuales.

Receptores PPAR:

El receptor activado por el proliferador de peroxisomas nucleares (PPAR) ofrece una selección de potenciales beneficios terapéuticos, pero estos beneficios están acompañados de una gran cantidad de efectos secundarios que necesitan ser minimizados.

PPAR γ mejora la sensibilidad a la insulina, control de la glucemia, y diversos marcadores de la salud vascular al tiempo que reduce la inflamación, pero también aumenta la retención de líquidos y el riesgo de insuficiencia cardíaca, reduce la densidad mineral ósea, y a menudo causa excesiva adipogénesis.

Mientras que PPAR δ contrarresta el aumento de peso a través de un mayor gasto de energía termogénica, la seguridad a largo plazo en el hombre no se ha establecido. La atención es dirigida a moduladores más selectivos PPAR (SPPARMs) diseñados para ejercerlos efectos deseados y reducir al mínimo efectos adversos.¹⁵

Células Madre:

Las células madre son capaces de dividirse sin límite para formar otros tipos de células diferenciadas que realizarán sus funciones en distintas partes del cuerpo.

Las células madre se dividen en 3 categorías principales: las células madre embrionarias, las células pluripotenciales inducidas (iPSCs) y las células madre adultas.

En diversas investigaciones se estudia el potencial de diferenciación de células embrionarias e iPSCs en células pancreáticas de forma *in vitro*, pero nunca en estudios *in vivo*.

En 2008 una compañía de san diego creó células progenitoras a las que les permiten terminar de desarrollarse en el cuerpo. En estudios con animales, las más resistentes sobrevivieron y, una vez maduras, comenzaron a producir insulina.

Se demuestra en varios estudios ¹⁹ que la investigación de las células madre tiene un largo camino por recorrer para ayudar al tratamiento de la diabetes, ya que hay muchos retos que deben ser abordados antes de que las células se puedan utilizar para regenerar el tejido de los islotes en personas con diabetes, en la actualidad es difícil determinar qué tipo de célula tiene el mayor potencial para la terapia de la diabetes. ^{20,21}

Este nuevo tratamiento con células madre podría ayudar a los pacientes de DM1 ya que se reemplazarían las células beta que se han perdido debido a la enfermedad, y los pacientes de DM2 podrían aumentar la capacidad de su cuerpo para producir insulina disminuyendo el número de inyecciones.

Sistema nervioso central

Muchos estudios han demostrado que el SNC indirectamente y directamente puede modular los tres principales órganos reguladores de la homeostasis de la glucosa: el páncreas, el hígado y los músculos esqueléticos. El hipotálamo es la glándula que libera las sustancias relacionadas con el hambre y la saciedad. Dicha región del cerebro, una vez inflamada, es la que genera la resistencia a la insulina.

En base a esa hipótesis los investigadores comprobaron que la insulina está relacionada con una señalización intracelular incorrecta de la leptina(hormona que se libera cuando el organismo tiene la cantidad adecuada de energía acumulada, e inhibe el apetito estimulando la secreción de péptidos anorexígenos). Diversas estrategias tratan de superar estos fallos en la señalización de liberación de insulina a nivel del SNC, uno de ellos es identificar componentes de las vías AMPK y mTOR y que son específicos para el SNC. La búsqueda de componentes que modular en estas vías de señalización podría proporcionar nuevas dianas moleculares. Un ejemplo de regulación del SNC es CaMKK2 (Ca²⁺/Calmodulina Proteína Kinasa II), que parece importante para la regulación del AMPK, (regula la síntesis y secreción de insulina en las células beta del páncreas y modula funciones hipotalámicas involucradas en la regulación de la saciedad) específicamente en el

SNC. Otra posibilidad es el desarrollo de clases de moléculas con alta afinidad por vías del SNC relacionadas con la liberación de insulina.

Un ejemplo son los miméticos de insulina que tienen efectos más específicos sobre el SNC, incluso cuando se administra de forma periférica, y la insulina que se suministra por vía nasal, que se acumula en mayor medida en el SNC.

El problema principal de las terapias de SNC es que las moléculas actúan de forma diferente en el SNC y en SNP, por lo que debemos tener cuidado a la hora de administrar una molécula, y estar seguro de a qué sistema nervioso va a ir destinada, ya que si no podríamos tener un efecto opuesto al que queremos conseguir.²²

Micro ARN

Los micro ARN son ARN pequeños no codificantes, de naturaleza endógena, que se encuentran conservados en varios grupos de eucariontes y que desempeñan funciones críticas durante el desarrollo y la homeostasis celular. Modulan la expresión del 30% de los genes modificando su ARNm. Se ha identificado que son reguladores clave en la mayoría de los procesos biológicos llevados a cabo por los organismos multicelulares, como diferenciación, proliferación y muerte celular.

Existen estudios realizados *in vivo* e *in vitro* que muestran que los micro ARN se requieren para el desarrollo del páncreas, para la regulación de la glucosa, contribuyen en el control de las células β -pancreáticas maduras y tienen un papel especial en la diferenciación de los islotes pancreáticos. Además, participan en la regulación de la producción, secreción y acción de la insulina, y de forma indirecta controlan la homeostasis de glucosa y lípidos.

Existen datos que indican que la cantidad de microARN (miR-146a, miR-21, miR-29a, miR-34a, miR-222 y miR-375) se expresa en diferente proporción en las células β -pancreáticas, en el tejido adiposo y en el músculo esquelético de modelos animales con DM1 y DM2. En modelos animales se ha demostrado que hay correlación entre la alteración de la expresión de los microARN y el desarrollo de diabetes.

En el estudio Kong observaron la presencia de miR-9, miR-29a, miR-30d, miR-34a, miR-124a, miR-146a y miR-375 en pacientes con DM2 de diagnóstico reciente, individuos prediabéticos e individuos susceptibles con tolerancia normal a la

glucosa. Demostraron que miR-34a tuvo una diferencia significativa y la expresión de los siete microARN relacionados con diabetes estuvo elevada en forma significativa en pacientes con diabetes, comparados con los prediabéticos y con los individuos susceptibles con tolerancia normal a la glucosa.²³

Las posibilidades generalizadas de la modulación de la expresión génica utilizando diversos subtipos de miARNs presentan grandes oportunidades para luchar contra las enfermedades asociadas. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento de los pacientes mediante la modulación de miARNs, los mecanismos a fondo de su acción y regulación deben ser completamente entendidos.

El principal reto actualmente es definir la función de miARNs en diversos tejidos mediante la identificación y la validación de sus objetivos. El análisis funcional de miRNAs individuales se complica por el hecho de que miRNAs tienen normalmente un gran número de genes diana y cada gen también puede ser regulado por varios miRNAs diferentes.

La utilización de tecnología moderna (por ejemplo, microarrays ,RNAseq) nos ha permitido descubrir la regulación de miRNA de la enfermedad, lo que hace que la identificación de nuevas opciones de tratamiento en la enfermedad cardiovascular sea más rápida en comparación con las vías tradicionales de diseño de fármacos. Esto puede permitirnos conseguir una solución para la rápida expansión del problema de salud mundial de la DM2 y sus patologías relacionadas.²⁴

CONCLUSIÓN

La diabetes tipo 2 es una enfermedad muy prevalente y en crecimiento constante, generando un alto riesgo en el paciente que la padece debido al gran número de complicaciones, tanto agudas como crónicas, que van a ser determinantes en el progreso de la patología. El tratamiento, que se utiliza para paliar estas complicaciones, presenta muchas limitaciones por el elevado número de efectos secundarios . Por estos motivos, en la actualidad se están desarrollando líneas de investigación encaminadas a actuar en distintas dianas terapéuticas.

Lo deseable es seguir avanzando para conseguir tratamientos farmacológicos que ofrezcan soluciones sostenibles a largo plazo y adaptables a las circunstancias y preferencias individuales de los pacientes con DM.

Han podido aparecer nuevos fármacos gracias al estudio de la fisiopatología y la genética de la enfermedad, conociendo así nuevas vías en las que actuar, ejemplos de los ya comercializados que actúan en nuevas vías, son los fármacos con actividad incretina, los inhibidores de la reabsorción de glucosa e inhibidores de la GK entre otros.

Las perspectivas futuras de los fármacos no se centran sólo en paliar los síntomas, sino que algunas líneas de investigación actuales pretenden tratar las causas de la diabetes e intentar impedir su progresión, evitando así las complicaciones, como por ejemplo las células madre, que están dando resultados positivos, pero de forma *in vitro*, por lo que aún queda un camino por recorrer en este campo, también la investigación de microARN como posible diagnóstico de complicaciones y regulación de la enfermedad.

Aún queda mucho por investigar en la diabetes para conseguir un fármaco personalizado, eficaz y seguro que permita un buen control de la enfermedad desde su diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ascaso JF. Diabetes mellitus tipo 2: nuevos tratamientos. Med Clin (Barc). 2013;1-2 (Acceso diciembre 2015)
2. JIMENEZ-CORONA, Aída; AGUILAR-SALINAS, Carlos A; ROJAS-MARTINEZ, Rosalba y HERNANDEZ-AVILA, Mauricio. Diabetes mellitus tipo 2 y frecuencia de acciones para su prevención y control. Salud pública Méx [online]. 2013, vol.55, suppl.2 (Acceso enero 2016)
3. Fernando Gomez-Peralta *y Cristina Abreu Padín. ¿Necesitamos nuevos tratamientos para la diabetes tipo 2?. Endocrinol Nutr. 2014;61(6):323---328 (Acceso diciembre 2015)
4. Mac E. Hadley. Hormonas pancreáticas y regulación del metabolismo. En: Endocrinología, cuarta edición. Editorial Prentice Hall, Madrid, 1997: 269-296.
5. International Diabetes Federation (website), 2016
6. Mendoza K., Márquez R., Donado A., Echenique O., Mendoza D., Pérez M., Macías V.: Fundamentos biomoleculares de la diabetes mellitus. Duazary 2005; 2: 135-142 (Acceso diciembre 2015)
7. IDF diabetes atlas 2015, International Diabetes Federation
8. Manel Mata Cases Diabetes mellitus tipo 2: Protocolo de actuación Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de Salud (GEDAPS) de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària
9. León-Regal M, González-Otero L, González-Otero Z, de-Armas-García J, Urquiza-Hurtado A, Rodríguez-Caña G. Etiopatogenia de la microangiopatía diabética. Consideraciones bioquímicas y moleculares. Revista Finlay. 2013; 3(4). Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/242> (Acceso Enero 2016)
10. Dr. Javier Escalada San Martín Especialista Departamento de Endocrinología y Nutrición DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA EN LA CLÍNICA <http://www.cun.es/enfermedadestratamientos/enfermedades/neuropatia-diabetica> (Ultimo acceso Abril 2016)

11. American Diabetes Association Complicaciones de los pies <http://www.diabetes.org/es/vivir-con-diabetes/complicaciones/complicaciones-en-los-pies.html?referrer=https://www.google.es/>
12. American Diabetes association Hipoglucemia <http://www.diabetes.org/es/vivir-con-diabetes/tratamiento-y-cuidado/el-control-de-la-glucosa-en-la-sangre/hipoglucemia.html?referrer=https://www.google.es/> última edición: Marzo 20, 2015, Acceso Enero 2016
13. The role of newer insulins in diabetes. MeRec Bull 2007, 17(4) 1-13. Disponible http://www.npc.co.uk/ebt/rerec/cardio/diabetes1/resources/merec_bulletin_vol17_n04_main.pdf. Acceso el 28-04-2015
14. JohnEdwin Felicino Alfonso, Iván Darío Sierra Ariz ;Nuevas terapias en diabetes: más allá de la insulina inyectable y de los antidiabéticos; 2008, Laboratorio 418. División de Lípidos y Diabetes. Facultad de Medicina, Ed 471
15. Abd A Tahrani, Clifford J Bailey, Stefano Del Prato, Anthony H Barnett Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment , Lancet2011; 378: 182-97
16. Fernández Fernández I.Actualización en antidiabéticos Orales. Sistema Nacional de Salud, Vol 25-Nº2,2001
17. Flórez J., Armijo JA. Insulina e hipoglucemiantes orales. Glucagón. En Flórez J. Farmacología Humana. 3ª Edición. Barcelona. Ed. Masson; 2003. Páginas 927-943.
18. Puig-Domingo M, Pellitero S. Nuevos agentes terapéuticos para la diabetes tipo 2:una perspectiva para el siglo XXI. Med Clin (Barc). 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.03.018>
19. Mohammed Kawser Hossain, Ahmed Abdal Dayem, Jihae Han, Subbroto Kumar Saha, Gwang-Mo Yang, Hye Yeon Choi and Ssang-Goo Cho, Recent Advances in Disease Modeling and Drug Discovery for Diabetes Mellitus Using Induced Pluripotent Stem Cells, Int. J. Mol. Sci. 2016, 17, 256
20. Charles A. Goldthwaite, Jr., Ph.D: Are the Stem Cells the Next Frontier for diabetes Treatment?
21. Gordon C Weir*, Claudia Cavelti-Weder and Susan Bonner-Weir ,Stem cell approaches for diabetes: towards beta cell replacement Weir *et al. Genome Medicine* 2011, 3:61
22. Darleen A. Sandoval, Silvana Obici and Randy J. Seeley, Targeting the CNS to treat type 2 diabetes. Drug Discovery 2009; vol 8 ; Acceso Diciembre 2015
23. María Guadalupe Rico-Rosillo, Gloria Bertha Vega-Robledo, Diego Oliva-Rico, Importancia de los microARN en el diagnóstico y desarrollo de enfermedades, Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(3):302-7
24. Suzanne M. Eken, Hong Jin, Ekaterina Chernogubova, and Lars Maegdefessel, "Making Sense in Antisense: Therapeutic Potential of Noncoding RNAs in Diabetes-Induced Vascular Dysfunction," Journal of Diabetes Research, vol. 2013, Article ID 834727, 10 pages, 2013. doi:10.1155/2013/834727